Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. G. A. Martini

UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUSS VON PRENYLAMIN (SEGONTIN^{R}) AUF DIE DÜNNDARMRESORPTION BEIM MENSCHEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

JOHANNES RAIDA
aus Deggendorf/Donau

Marburg 1977

1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. G.A. Martini

UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUSS VON PRENYLAMIN (SEGONTIN^{R}) AUF DIE DÜNNDARMRESORPTION BEIM MENSCHEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

JOHANNES RAIDA
aus Deggendorf/Donau

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der

Universität Marburg am 3. März 1978

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. F. Neurath

Referent: Prof. Dr. med. H. Gottesbüren

Correferent: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

Gewidmet meiner geliebten Frau

Helga

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546006_0050

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
	1.1. Mechanismen der intestinalen Resorption	2
	1.2. Methoden zur Prüfung der intestinalen Resorption beim Menschen	4
2.	Methodik der segmentalen Dünndarmperfusion	7
	2.1. Perfusionssonde	7
	2.2. Perfusionsapparatur	8
	2.3. Perfusionslösung	9
3.	Patientengut und Untersuchungsgang	10
	3.1. Patientengut	10
	3.2. Untersuchungsgang	10
4.	Labormethoden und statistische Analyse	13
5.	Berechnung der Resorption	14
6.	Ergebnisse	16
	6.1. Untersuchungsergebnisse über Glucose-, Wasser- und Elektrolytresorption mit 10, 20 und 40 mg Prenylamingluconat pro Liter Perfusionslösung	16
	6.2. Untersuchungsergebnisse über Glucose-, Wasser- und Elektrolytresorption mit 80 mg Prenylamin-gluconat pro Liter Perfusionslösung.	16
	6.3. Untersuchungsergebnisse über Glucose-, Wasser- und Elektrolytresorption mit 160 mg Prenylamin-gluconat pro Liter Perfusionslösung.	18

Seite

Diskussion 21

Zusammenfassung 23

Literaturverzeichnis 24

1. Einleitung

Biguanide können bei dem nach Magenresektion auftretenden Dumpingsyndrom zu einer Linderung der Beschwerden führen (1). Diese Wirkung beruht nach Untersuchungen der letzten Jahre wahrscheinlich auf einer globalen Resorptionshemmung (2, 3, 1). Ein ähnlicher Effekt kann durch das zur Behandlung der Coronarinsuffizienz (4) verwandte Prenylamin (Segontin^{R}) erzielt werden (5). Auch diese Wirkung scheint nach tierexperimentellen Untersuchungen auf einer Verzögerung der intestinalen Resorption zu beruhen. So fanden Szatloczky und Mitarbeiter, daß Prenylamin sowohl am lebenden Tier als auch am isolierten Darmsegment zu einer Hemmung der Glukoseresorption führt. Caspary und Creutzfeldt (6) haben diese Befunde an isolierten, umgestülpten Segmenten des Rattendünndarms bestätigt.

Der Einfluß von Prenylamin auf die Dünndarmresorption beim Menschen wurde bisher noch nicht untersucht. Orale Glukosebelastungen ergaben jedoch, daß Prenylamin zu einer Verzögerung des Blutzuckeranstiegs führt (5). Dieser Effekt war auch bei Diabetikern nachweisbar, so daß anzunehmen ist, daß die Abflachung der Blutzuckerkurve auf einer Hemmung der Glukoseresorption, nicht aber auf einer möglichen Insulinsekretion, beruht.

In der vorliegenden Arbeit wurde mittels der segmentalen Dünndarmperfusion unter Verwendung einer dreilumigen Sonde (7, 8) an dünndarmgesunden Probanden geprüft, ob durch Prenylamin auch am Menschen eine meßbare Abnahme der Resorption hervorgerufen werden kann.

1.1. Mechanismen der intestinalen Resorption

a) Diffusion: Sie folgt dem Fick'schen Gesetz, wonach die Diffusionsrate proportional zur Konzentrationsdifferenz und unabhängig von der Richtung des Konzentrationsgefälles ist.

Fick'sches Gesetz: $\frac{ds}{dt} = K \cdot A \cdot \frac{c1-c2}{d}$

$\frac{ds}{dt}$ = Diffusionsrate, K = Diffusionskoeffizient, A = Austauschfläche,

c1-c2 = Konzentrationsdifferenz, d = Schichtdicke.

Um spezifische Transportmechanismen ausschließen zu können, müssen drei Bedingungen erfüllt sein:

1) Die Resorptionsgeschwindigkeit darf nicht durch Stoffwechselhemmung z.B. mit DNP (Dinitrophenol) oder Phlorrhizin (Phosphorylierungsgift) vermindert werden.
2) Die Resorption kann nicht gegen ein Konzentrationsgefälle erfolgen.
3) Bei Anwesenheit ähnlicher Substanzen darf die Resorption nicht reduziert werden.

Die Aufnahme von Mannose, Xylose, Harnstoff, lipoidlöslichen Substanzen und wasserlöslichen Vitaminen erfolgt nach den beschriebenen Kriterien durch Diffusion.

b) Aktiver Transport: Von den Zellen mußten spezifische Transportmechanismen entwickelt werden, da die Diffusionsgeschwindigkeit der meisten wasserlöslichen Substanzen zu gering ist, um den Bedarf der Zellen an Nährstoffen zu decken.

So verfügen die Resorptionszellen des Dünndarms (Enterocyten) über spezifische Mechanismen zur Aufnahme verschiedener Substanzen. Die Resorptionskapazität des menschlichen Darms beträgt z.B. für die aktiv resorbierte Glukose mehr als 3000 g/die, während von nicht aktiv resorbierbaren Zuckern (z.B. Xylose und Arabinose) nur sehr viel geringere Mengen aufgenommen werden können.

Unter aktivem Transport wird die Bewegung eines Stoffes entgegen seinem Konzentrationsgefälle verstanden. Hierzu ist Energie erforderlich.

Die Resorption von Glukose folgt der Michaelis-Mentenkinetik. Das bedeutet unter anderem, daß die Resorptionsquote eng mit der Substratkonzentration korreliert ist, wobei mit steigender Substratkonzentration eine limitierende Resorptionsgrenze auftritt. Auch kann durch ähnliche Substanzen eine Hemmung der Resorption hervorgerufen werden. Zur aktiven Resorption von Zuckern müssen folgende Bedingungen erfüllt sein:

1) Sechsgliedrige Ringstruktur.

2) D-Konfiguration der OH-Gruppe.

3) D-Stereokonfiguration der OH-Gruppe an C2 (**9**).

An der Dünndarmepithelzelle besteht ein elektrochemischer Gradient von Natrium-Ionen, der von außen nach innen gerichtet ist. Dieser wird mittels der Natriumionenpumpe, die aktiv Na^+ aus der Zelle unter Verbrauch von ATP herausbefördert, aufrechterhalten. Der Glukosetransport gegen das intrazelluläre Konzentrationsgefälle wird mit Hilfe eines Komplexes aus Na-Ionen, Glukose und Carrier bewirkt. Dabei

kommt es zu einem "Natriumbergabtansport" und gleichzeitig zu einem "Glukosebergauftransport" (9, 10). Intrazellulär diffundieren Glukose, Na-Ionen und Carrier frei voneinander.

c) Geförderte bzw. erleichterte Diffusion: Hierbei entspricht der Endzustand der Stoffbewegungen demjenigen bei der Diffusion. Die Diffusionsgeschwindigkeit ist jedoch bis zu 1000 Mal größer. Es findet kein Energieverbrauch statt. Temperatureinfluß und die Anwesenheit ähnlicher Substanzen können die Transportgröße wesentlich verändern, da verschiedene Substanzen über denselben Transportmechanismus befördert werden. Die Kapazität des Transportmechanismus ist aber nur beschränkt. Gut untersuchte Beispiele für die erleichterte Diffusion sind der Eintritt von Glukose in Erythrocyten und die Aufnahme von Fructose durch die Enterocyten.

d) Pinocytose: Hierdurch werden korpuskuläre Partikel, z.B. ungespaltene Fette von Darmepithelien aufgenommen.

1.2. Methoden zur Prüfung der intestinalen Resorption beim Menschen

Für die klinische Funktionsdiagnostik des Dünndarms werden die folgenden Untersuchungen herangezogen:

a) Fettbilanz: Sie läßt eine quantitative Aussage über die resorptive Gesamtfunktion zu. Unter der täglichen Zufuhr von 100 g Nahrungsfett liegt die Stuhlfettmenge normalerweise unter 7 g/Tag.

b) Xylosetest: Mit diesem Test wird vorwiegend die Resorptionsfunktion des proximalen Dünndarms erfaßt. Nach oraler Gabe von 25 g D-Xylose werden in den ersten 5 Stunden mehr als 5 g mit dem Harn ausgeschieden. Der Anstieg der Serumkonzentration beträgt bei Gesunden mehr als 30 mg%.

c) Vitamin-B 12 - Resorptionstest (Schilling-Test): Hiermit läßt sich die Resorptionsfunktion des distalen Dünndarms beurteilen. Nach oraler Gabe einer Testdosis von 57-Co-markiertem Vitamin B 12 werden bei erfüllten Voraussetzungen (vorhandener Intrinsic-Faktor, Sättigung der B 12-Depot durch parenterale Zufuhr einer überschüssigen Menge nicht markierten Vitamins) mehr als 8 - 10 % dieser Dosis in den ersten 24 Stunden mit dem Harn ausgeschieden.

d) D-Figlu-Test: Dieser Test dient zur Prüfung der Folsäureresorption.

e) Lactosetoleranztest: Dieses Testverfahren dient zur Erkennung des Lactasemangels, einer im Bürstensaum des Dünndarms lokalisierten Disaccharidase. Nach oraler Gabe von 25 g Lactose steigt der Blutzucker normalerweise um mindestens 20 mg % an. Bei Lactasemangel ist der Kurvenverlauf flacher, außerdem treten Diarrhoen auf.

f) Gordon-Test: Der Nachweis eines intestinalen Eiweißverlustes bei der exsudativen Enteropathie kann durch vermehrte Stuhlausscheidung von i.v. zugeführtem Jod-markierten Polyvinylpyrolidon oder chrommarkiertem Albumin geführt werden.

Die Interpretation der genannten Tests bereitet teilweise größere Schwierigkeiten, da Stoffwechsel, Speicherung und Ausscheidung berücksichtigt werden müssen. Bei der Beurteilung der Fettbilanz muß beachtet werden, daß auch bei Pankreaserkrankungen die Fettresorption vermindert sein kann.

Die segmentale Dünndarmperfusion umgeht als direkte Untersuchungsmethode die Interpretationsschwierigkeiten der übrigen Testverfahren. Diese Untersuchungstechnik wurde 1961 von Schedl und Clifton (11)(zweilumige Technik) eingeführt und später von Cooper et al (8) (dreilumige Sondentechnik) verbessert. Bloch et al (7) vereinfachten diese Methode durch weitgehende Automatisierung, so daß sie außer für wissenschaftliche Fragestellungen auch zur Funktionsanalyse von Dünndarmkrankheiten herangezogen werden kann. Durch Mehrfachbestimmungen konnte eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bewiesen werden.

2. Methodik der segmentalen Dünndarmperfusion

Die Resorption wird mittels einer dreilumigen Sonde (7) in einem 30 cm langen Segment des oberen Jejunums bestimmt. Um eine Veränderung der durch den Perfusionsschlauch infundierten Testlösung durch Sekrete aus Magen, Gallenwegen, Prankreas und proximalen Dünndarmabschnitten zu erfassen, wird dem Testsegment ein 15 cm langes Mischsegment vorgeschaltet. Vor Eintritt des Gemisches in das sich anschließende Testsegment wird ein Teil desselben kontinuierlich abgesaugt und die Konzentrationen von Glucose, Kalium, Natrium und einer nicht resorbierbaren Markersubstanz (Polyäthylenglykol), die zur Messung der Wasserresorption dient, bestimmt. Die Aspiration des Perfusats am Ende des Testsegments erfolgt über einen dritten Schlauch. Die einzelnen Konzentrationen der Testsubstanzen werden erneut bestimmt.

Beschreibung des Perfusionssystems:

2.1. Perfusionssonde

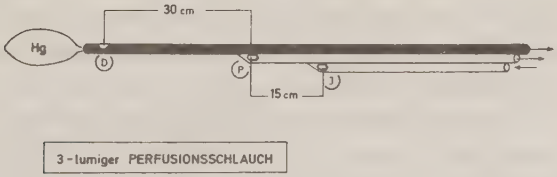

Abb. 1: Dreilumiger Perfusionsschlauch (Infusionsschlauch (I), proximaler Aspirationsschlauch (P), distaler Aspirationsschlauch (D)). 15 cm langes Mischsegment, 30 cm langes Testsegment.

Die zur Untersuchung verwandte Sonde besteht aus drei dünnwandigen, mit Tetrahydrofuran fest miteinander verlöteten PVC-Schläuchen mit eingearbeiteten, röntgendichten Fäden (Firma Braun, Melsungen). Die Schläuche haben einen Innendurchmesser von zwei Millimeter.
Der erste Schlauch (I) dient als Infusionsschlauch. Der 15 cm längere Aspirationsschlauch (P) dient zur Aspiration des zur Bilanzierung zugrundegelegeten Ausgangsperfusates. Der dritte Schlauch (D) liegt mit seinem Ende 30 cm weiter distal, so daß das Testsegment von den Enden der beiden Schläuche P und D begrenzt wird. Beide Aspirationsschläuche sind an ihren Enden mehrfach perforiert, um ein Festsaugen an der Darmmucosa zu verhindern. Ein quecksilbergefüllter gut schluckbarer Gummibeutel, der am Ende der Sonde befestigt ist, dient als Pfadfinder.

2.2. Perfusionsapparatur

Kernstück ist eine leistungsstarke Rollenpumpe (Harvard Apparatus Co. Inc., Millis, Mass. USA, Typ 1201), die die Perfusionslösung mit einer Flußgeschwindigkeit von 22 ml/min. infundiert. Die Perfusionsflüssigkeit wird über eine an einen Thermostaten angeschlossene Heizspirale auf 38°C erwärmt. Ein Durchlaufthermometer überprüft die Temperatur des Perfusats unmittelbar vor der Eingabe in das Sondensystem. Über einen zweiten Kanal der Pumpe wird kontinuierlich Flüssigkeit aus den Aspirationsschläuchen (P und D) aspiriert, getrennt gesammelt und gemessen. Zwei Unterdruckventile (Flüssigkeitsschlösser) schützen die Dünndarmmucosa, wenn es trotz der lateralen Perforationen zur Schleimhautaspiration kommt. Die Unterbrechung des Pumpvorganges erfolgt bei einem Unterdruck von 30 cm Wasser, entsprechend der Höhe der Wassersäule in den Ventilen.

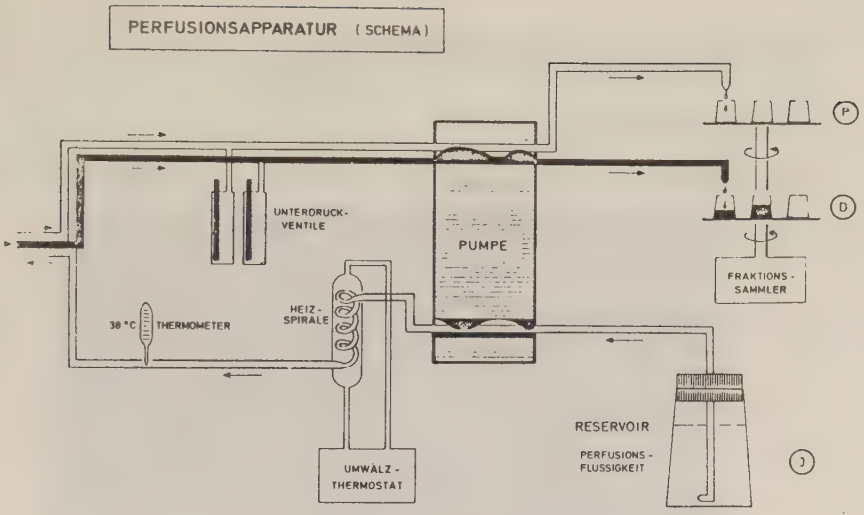

Abb. 2: Schema der automatisierten Perfusionsapparatur

2.3. Perfusionslösung

Zusammensetzung:

D-Glucose 380 mg-%
Natrium$^+$ 142 mVal/l } als Chlorid
Kalium$^+$ 4 mVal/l }
Polyäthylenglykol (PEG) 0,5%

Die Osmolalität dieser Lösung beträgt 291 mOsmol/l.

3. Patientengut und Untersuchungsgang

3.1. Patientengut

Sechsundzwanzig dünndarmgesunde Probanden, denen das Ziel der Untersuchung erläutert worden war, stellten sich für die Untersuchung zur Verfügung.

3.2. Untersuchungsgang

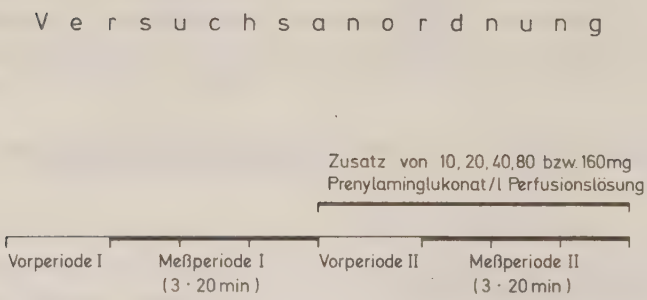

Abb. 3: Versuchsanordnung

Die Sonde wurde am Abend vor der Resorptionsuntersuchung bei den Probanden, die nach der Mittagsmahlzeit keine festen Speisen mehr zu sich nahmen, ca. 50 cm weit durch den Mund eingeführt und in den folgenden 3 - 4 Stunden in Rechtsseitenlage um weitere 80 - 100 cm vorgeschoben.

Während der Nacht trat die Sonde ins Jejunum ein. Unmittelbar vor Beginn der Perfusion wurde die Sondenlange röntgenologisch kontrolliert und durch eventuell erforderliches geringes Zurückziehen in der ersten bis zweiten Jejunalschlinge plaziert.

Abb. 4: Röntgenologische Lagekontrolle der Sonde.
Die Sonde befindet sich in der zweiten Jejunalschlinge.

Während der Untersuchung ruhten die Probanden auf einem Untersuchungsbett. Nach einer Vorperiode von 30 Minuten zur Einstellung eines "steady state" wurde die Resorption zunächst über drei 20 Minuten-Perioden gemessen und daraus der Mittelwert gebildet. Durch Zugabe von Prenylamin-Glukonat zur Perfusionsflüssigkeit wurde anschließend bei unveränderter Sondenlage - wiederum nach einer Vorperiode von 30 Minuten - die Resorption über weitere drei 20 Minuten-Perioden bestimmt und daraus der Mittelwert gebildet.

4. Labormethoden und statistische Analyse

Die Messung des zur Ermittlung der Wasserresorption verwandten nicht resorbierbaren Markers Polyäthylenglykol (PEG) erfolgte durch trubidometrische Bestimmung nach Heyden (12). Die Glucose wurde mit der o-Toluidin-Autoanalyser-Methode, Natrium und Kalium wurden flammenphotometrisch bestimmt.
Die statistische Analyse erfolgte nach dem Student t-Test für Mittelwerte aus ungruppierten Werten bzw. nach dem Student t-Test für die Differenz zweier Mittelwerte aus verbundenen Stichproben. Angabe der Mittelwerte $\pm$ SEM. Bei Werten $p < 0{,}05$ wurde ein statistisch signifikanter Unterschied angenommen.

5. Berechnung der Resorption

Die Berechnung der Resorption wurde nach Whalen und Mitarbeitern (13) durchgeführt:

$$C = A \quad \frac{(PEG)_I}{(PEG)_P} \quad - B,$$

$$E = C \quad \frac{(PEG)_P}{(PEG)_D} \quad ,$$

$$\Delta H_2O = \frac{C - E}{30} \quad ,$$

$$\Delta T = \frac{C \cdot T_p - E \cdot T_D}{30} \quad ,$$

A = Infusionsmenge pro Stunde (beträgt bei unseren Untersuchungen 1320 ml)

$(PEG)_I$ = Polyäthylenglykolkonzentration in der Infusionslösung (5000 mg pro Liter)

$(PEG)_P$ = Polyäthylenglykolkonzentration in der Aspirationsflüssigkeit des proximalen Aspirationsschlauches (P).

$(PEG)_D$ = Polyäthylenglykolkonzentration in der Aspirationsflüssigkeit des distalen Aspirationsschlauches (D).

B = Aspirationsmenge (ml/Std) aus dem proximalen Aspirationsschlauches (P).

C = Flüssigkeitsmenge, die in das Testsegment eintritt (ml/Std).

E = Flüssigkeitsmenge, die das Testsegment verläßt (ml/Std).

ΔH_2O = Wassernettotransport im Testsegment (ml/cm Darm mal Std).

ΔT = Resorbierte Menge der Testsubstanz im Testsegment (mg/cm Darm mal Std) bzw. (mVal/cm Darm mal Std).

T_P = Konzentration der Testsubstanz in der Aspirationsflüssigkeit des proximalen Aspirationsschlauches (mg/ml) bzw. (mVal/ml).

T_D = Konzentration der Testsubstanz in der Aspirationsflüssigkeit des distalen Aspirationsschlauches (mg/ml) bzw. (mVal/ml)

6. Ergebnisse

6.1. Untersuchungsergebnisse über Glucose-, Wasser- und Elektrolytresorption mit 10, 20 und 40 mg Prenylamin-gluconat pro Liter Perfusionslösung.

Bei Zusatz von 10, 20 beziehungsweise 40 mg Prenylamin-gluconat pro Liter Perfusionslösung ergab sich jeweils an vier Probanden keine statistisch signifikante Resorptionshemmung.

6.2. Untersuchungsergebnisse über Glucose-, Wasser- und Elektrolytresorption mit 80 mg Prenylamin-gluconat pro Liter Perfusionslösung.

Bei einer Zugabe von 80 mg Prenylamin-gluconat pro Liter Perfusionslösung konnte eine statistisch signifikante Resorptionshemmung gesichert werden. Sie trifft für die vier gemessenen Parameter zu.

Glucoseresorption: $n = 6$, $t = 6{,}72$, $P < 0{,}0025$
Wasserresorption: $n = 6$, $t = 5{,}08$, $P < 0{,}005$
Natriumresorption: $n = 6$, $t = 3{,}47$, $P < 0{,}025$
Kaliumresorption: $n = 5$, $t = 2{,}43$, $P < 0{,}05$

Die vorliegenden Resorptionswerte sind in den Abbildungen 5 bis 8 dargestellt.

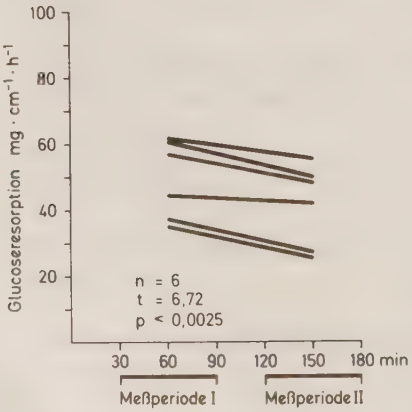

Abb. 5: Glucoseresorptionshemmung nach Zusatz von 80 mg Prenylamin pro Liter Perfusionslösung

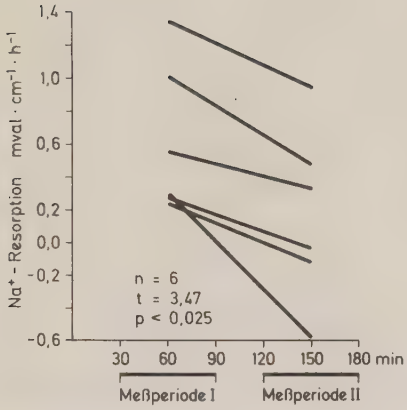

Abb. 6: Natriumresorptionshemmung nach Zusatz von 80 mg Prenylamin pro Liter Perfusionslösung

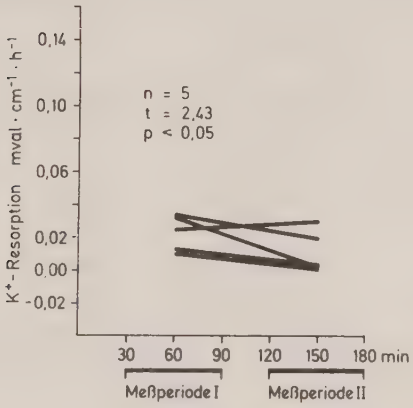

Abb. 7: Kaliumresorptionshemmung nach Zusatz von 80 mg Prenylamin pro Liter Perfusionslösung.

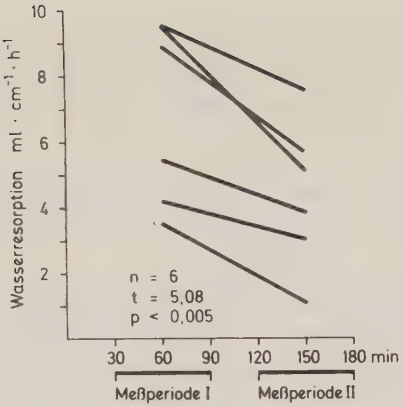

Abb. 8: Wasserresorptionshemmung nach Zusatz von 80 mg Prenylamin pro Liter Perfusionslösung

6.3. Untersuchungsergebnisse über Glucose-, Wasser- und Elektrolytresorption mit 160 mg Prenylamin-gluconat pro Liter Perfusionslösung.

Bei Zusatz von 160 mg Prenylamin-gluconat pro Liter Perfusionslösung konnte eine noch stärkere Resorptionshemmung erzielt werden.

Glucoseresorption: $n = 8$, $t = 6{,}19$, $P < 0{,}0005$

Wasserresorption: $n = 8$, $t = 2{,}99$, $P < 0{,}0125$

Natriumresorption: $n = 8$, $t = 4{,}00$, $P < 0{,}005$

Kaliumresorption: $n = 7$, $t = 0{,}48$, $P < 0{,}05$

Bei fünf der sieben untersuchten Probanden kam es zu einer Resorptionshemmung für Kalium, bei zwei Probanden zu einem Anstieg der Resorption.

Die vorliegenden Resorptionswerte sind in den Abbildungen 9 bis 12 dargestellt.

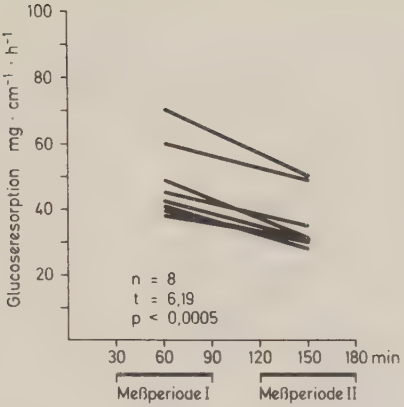

Abb. 9: Glucoseresorptionshemmung nach Zusatz von 160 mg Prenylamin pro Liter Perfusionslösung

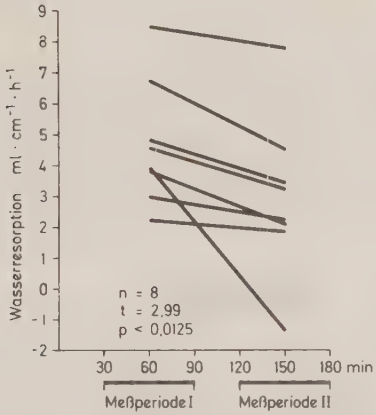

Abb. 10: Wasserresorptionshemmung nach Zusatz von 160 mg Prenylamin pro Liter Perfusionslösung

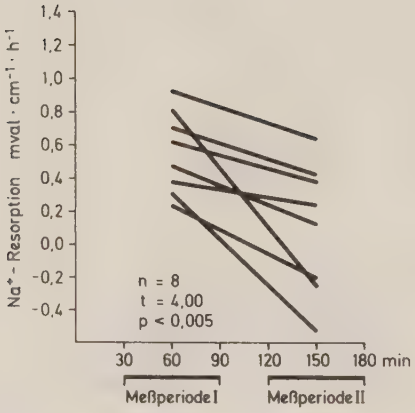

Abb. 11: Natriumresorptionshemmung nach Zusatz von 160 mg Prenylamin pro Liter Perfusionslösung

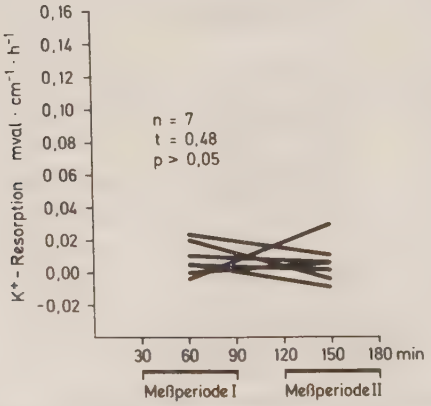

Abb. 12: Kaliumresorptionshemmung nach Zusatz von 160 mg Prenylamin pro Liter Perfusionslösung

Diskussion

Die Untersuchungen zeigen, daß mit der zur Resorptionsprüfung angewandten Methode auch beim Menschen eine Hemmung der Glukose-, Wasser- und Elektrolyt-Aufnahme im Dünndarm durch Prenylamin nachweisbar ist. Die zur Resorptionshemmung erforderlichen Prenylaminkonzentrationen entsprechen in etwa den Konzentrationen, die auch in-vitro eine Hemmung der Resorption bewirken. In in-vitro Experimenten an umgestülpten Segmenten des Rattendünndarms konnte durch 50 mg Prenylamin/l Inkubationslösung eine signifikante Resorptionshemmung erzielt werden (6). Bei den hier vorgelegten Untersuchungen am Menschen bewirkte die Zugabe von 80 bzw. 160 mg Prenylamin/l Perfusionslösung eine signifikante Resorptionshemmung. Hierbei handelt es sich um therapeutische Dosen. 40 mg Prenylamin/l Perfusionslösung führten zu einer durchschnittlichen Hemmung der Glukoseresorption um 8 %, die gemessenen Werte unterschieden sich aber nicht signifikant voneinander (bei drei Probanden trat eine Resorptionsminderung auf, in einem Fall änderte sich die Resorption nicht).

Der Mechanismus der Resorptionshemmung durch Prenylamin ist bislang unklar. Die in-vitro-Experimente von Caspary und Creutzfeld (6) lassen eine Beeinflussung der Resorption über Dünndarmmotilität, Durchblutung und der Bürstensaumenzyme ausschließen. Darüber hinausgehende Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus fehlen.

Über die klinische Ausnutzbarkeit des Prenylamineffektes auf die Dünndarmfunktion liegen bisher nur wenige Untersuchungen vor. Szatlóczky (5) konnte durch die Gabe von 3 x 60 mg Prenylamin/Tag sowohl bei Kranken mit einem Frühdumping- als auch bei Patienten mit einem Spätdumping-Syndrom in 98 % der Fälle Beschwerdefreiheit erzielen. Nach langsamem

Ausschleichen der Therapie blieb Beschwerdefreiheit bestehen, während beim abrupten Absetzen der Behandlung fast ausnahmslos Rückfälle auftraten. Auch bei nicht magenresezierten Patienten mit "funktionellem Dumping-Syndrom" und bei Kranken mit Laktasemangel konnten die Autoren (14) durch Prenylamin Beschwerdefreiheit erzielen.

Laforet (15) gelang es, durch die Behandlung mit 3 x 60 mg Prenylamin/Tag sowohl bei Diabetikern, die mit oralen Antidiabetica eingestellt waren, als auch bei insulinbedürftigen Diabetikern eine Besserung der Einstellung zu erreichen. Die Dosis der oralen Antidiabetika bzw. die Insulindosis konnten teilweise verringert werden.

Durch Vorbehandlung mit Prenylamin wird die i.v. Glukosebelastung nicht beeinflußt, während nach oraler Glukoseapplikation deutlich abgeflachte Kurven resultieren. Auch diese Befunde deuten darauf hin, daß durch Prenylamin eine Verzögerung der Glukoseresorption bewirkt wird.

Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob Prenylamin über die vorliegenden Untersuchungen hinaus Bedeutung bei der Behandlung des Dumping-Syndroms bzw. in der oralen Diabetestherapie erlangen wird.

Zusammenfassung

Der Einfluß von Prenylamin (Segontin^{R}) auf die Dünndarmresorption beim Menschen wurde mittels der segmentalen Dünndarmperfusion mit einer dreilumigen Sonde an dünndarmgesunden Probanden untersucht. Durch Zugabe von 10, 20 beziehungsweise 40 mg Prenylamin-Glukonat/l Perfusionslösung konnte keine oder nur eine geringe Resorptionshemmung erzielt werden. 80 mg Prenylamin-Glukonat/l Perfusionslösung führten sowohl zu einer signifikanten Hemmung der Glucoseresorption als auch zu einer Hemmung der Wasser-, Natrium- und Kaliumresorption. 160 mg Prenylamin-Glukonat/l Perfusionslösung verstärkten die Resorptionshemmung.

Literaturverzeichnis

(1) Gyr, K., W. Berger, H. Göschke, G.A. Stalder:
Postprandiale Beschwerden nach Gastrektomie und ihre Beeinflussung durch Dimethylbiguanid.
Dtsch. med. Wschr. 95 (1970), 2421.

(2) Arvanitakis, C., V. Lorenzsonn, W.A. Olsen:
Phenformin-induced alterations of small intestinal function and mitochondrial structure in man.
J. Lab. clin. Med. 82 (1973), 195.

(3) Bloch, R., H. Menge, W.D. Schaarschmidt, H. Gottesbüren, E. Schaumlöffel, H. Goebell, E.O. Riecken:
Biochemische, histochemische, histologische und funktionelle Untersuchungen zur Phenforminwirkung auf die Dünndarmschleimhaut bei Ratte und Mensch.
Klin. Wschr. 51 (1973), 235.

(4) Lindner, E.:
Phenyl-propyl-diphenyl-propyl-amin, eine neue Substanz mit koronarerweiternder Wirkung.
Arzneimittel-Forsch. 10 (1960), 1.

(5) Szatlóczky, E.:
Behandlung des Dumping-Syndroms mit zuckerresorptionshemmenden Mitteln.
Dtsch. med. Wschr. 96 (1971), 308.

(6) Caspary, W.F., W. Creutzfeldt:
Hemmung der intestinalen Resorption von Zuckern und Aminosäuren durch Prenylamin (Segontin^{R}).
Dtsch. med. Wschr. 97 (1972), 394.

(7) Bloch, R., H. Menge, H. Lorenz-Meyer, E.O. Riecken:
Automatisierte segmentale Dünndarmperfusion. Eine Methode zur Messung der intestinalen Resorption.
Klin. Wschr. 49 (1971), 1218.

(8) Cooper, H., R. Levitan, J.S. Fordtran, F.J. Ingelfinger:
A method for studying absorption of water and solute from the human small intestine.
Gastroenterology 50 (1966), 1.

(9) Förster, H., Mehnert, H.:
Klinische Pathophysiologie.
Georg-Thieme Verlag Stuttgart, Kohlenhydratstoffwechsel S. 34-85.

(10) Caspary, W.F., A.M. Rhein and W. Creutzfeldt:
Functions of the digestive-absorptive surface of small intestine from streptozotocin-diabetic rats.
9 è Congrès international de gastro-entérologie.
Paris 1972. Kongreßband S. 242 c.

(11) Schedl., H.P., Clifton, J.A.:
Kinetics of intestinal absorption in man: normal subjects and patients with sprue (abstract).
J. clin. Invest. 40, 1079 (1961).

(12) Hydén, S.:
A turbidometric method for the determination of higher polyethylene glycols in biological materials.
K. Lantbr. Högsk. Annlr. 22, 139-145 (1955).

(13) Whalen, G.E., J.E. Geenen, K.H. Soergel:
Sodium and water absorption from the human small intestine. The accuracy of the perfusion method.
Gastroenterology 51, 975-984 (1966).

(14) Szatloczky, E., L. Bartha:
Die Prenylaminbehandlung der Lactase-Insuffizienz.
Dtsch. med. Wschr. 97 (1972), 1225.

(15) Laforet, J.:
Neue Behandlung des Diabetes mellitus. In: Magyar, I., A. Beringer (Hrsg): II. Internationales Donausymposium über Diabetes mellitus. Bd. I
(Verlag der Wiener Medizinischen Akademie: Wien 1971), 205.

Meinem verehrten Doktorvater danke ich für die Überlassung des Themas und eines Arbeitsplatzes in seiner Abteilung, sowie für seine Unterstützung bei der Arbeit.

Weiterhin danke ich allen Mitarbeitern des Labors der Medizinischen Universitäts-Klinik Marburg, die mir beim Erstellen dieser Arbeit geholfen haben.

Mein Dank gilt auch der Schreibkraft Inge Müller.

Johannes Raida
Am Sohlacker 12
3551 Cölbe-Schönstadt

Lebenslauf

Als Sohn des Apothekers Wilhelm Maximilian Raida und seiner Gattin wurde ich, Johannes Raida, am 4.1.1949 in Deggendorf/Donau geboren. Von April 1956 besuchte ich die Grundschule in Aalen/Württ., von April 1961 das dortige Gymnasium. Am 24.6.1969 erhielt ich das Zeugnis der Reife vom Aufbau-Gymnasium Marienhöhe in Darmstadt.

Danach erfolgte die Immatrikulation in Würzburg, wo ich im Oktober 1970 das Vorphysikum ablegte. Vom WS 70/71 an studierte ich in Marburg. Hier absolvierte ich im September 1972 das Physikum und konnte am 12.1.1976 mein Studium beenden.

Zunächst arbeitete ich vier Monate an der hiesigen Medizinischen Poliklinik, dann drei Monate auf der Neurochirurgischen Abteilung in Gießen. Die letzten fünf Monate der Medizinalassistentenzeit war ich in der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg tätig.

Am 31. März 1977 erfolgte die Approbation als Arzt.

Bis zur Anstellung als wissenschaftlicher Angestellter arbeitete ich chirurgisch im Diakonie-Krankenhaus Wehrda. Heute bin ich in der Universitäts-Nervenklinik beschäftigt, da ich den Wunsch habe, den Facharzt für Neurologie und Psychiatrie zu erwerben.

Schönstadt, den 2. Januar 1978

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer:

Würzburg: Prof. Dr. Lang, Prof. Dr. Simonis, Prof. Dr. Schmidt, Prof. Dr. Grosse, Prof. Dr. Hink, Prof. Dr. Kühnen, Prof. Dr. Roedig, Prof. Dr. Eicher, Prof. Dr. Hünig, Prof. Dr. Heran, Prof. Dr. Krause, Prof. Dr. Schneider, Prof. Dr. Zeitler.

Marburg: Prof. Dr. Petry, Prof. Dr. Rohen, Prof. Dr. Hensel, Prof. Dr. Karlson, Prof. Dr. Koransky, Prof. Dr. Amon, Prof. Dr. Castenholz, Prof. Dr. Hildebrand, Prof. Dr. Haberich, Prof. Dr. Golenhofen, Prof. Dr. Braasch, Prof. Dr. Sekeris, Prof. Dr. Doss, Prof. Dr. Gallwitz, Prof. Dr. Wesemann, Prof. Dr. Hort, Prof. Dr. Thoenes, Prof. Dr. Kalbfleisch, Prof. Dr. Schmid, Prof. Dr. Riecken, Prof. Dr. Hardewig, Prof. Dr. Arndt, Prof. Dr. Engelhardt, Prof. Dr. Havemann, Prof. Dr. Kaffarnik, Prof. Dr. Pots, Prof. Dr. Daume, Prof. Dr. Uhlarik, Prof. Dr. Hamelmann, Prof. Dr. Rodeck, Prof. Dr. Dr. Graul, Prof. Dr. Heß, Prof. Dr. Welge-Lüssen, Prof. Dr. Hering, Prof. Dr. Schleyer, Prof. Dr. Siegert, Prof. Dr. Schiff, Prof. Dr. Martini, Prof. Dr. Buchholz, Prof. Dr. Seidel, Prof. Dr. Maroske, Prof. Dr. Klein, Prof. Dr. Dr. Straub, Prof. Dr. Hilgermann, Prof. Dr. Oepen, Prof. Dr. Schmitz-Moormann, Prof. Dr. Bode, Prof. Dr. Klaus, Prof. Dr. Linneweh, Prof. Dr. Willenbockel, Prof. Dr. Kleinsasser, Prof. Dr. Ganz, Prof. Dr. Portig, Prof. Dr. Lauer, Prof. Dr. Jacob, Prof. Dr. Lütcke, Prof. Dr. Exner, Prof. Dr. Neurath, Prof. Dr. Friedrich, Prof. Dr. Eißner, Prof. Dr. Dittrich, Prof. Dr. Eschenbach, Prof. Dr. Gerdes, Prof. Dr. Barthelmai.